



TITLE:

# 膀胱出血に対するトロンビン灌流療法

AUTHOR(S):

木村, 哲; 中村, 総; 中井, 秀郎

---

CITATION:

木村, 哲 ...[et al]. 膀胱出血に対するトロンビン灌流療法. 泌尿器科紀要 1986, 32(2): 195-199

ISSUE DATE:

1986-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118748>

RIGHT:

## 膀胱出血に対するトロンビン灌流療法

国立東京第二病院泌尿器科（主任：木村 哲）

木 村 哲  
中 村 総  
中 井 秀 郎

### NEW HEMOSTATIC THERAPY FOR BLEEDING OF BLADDER BY TECHNIQUE OF DRIP-IRRIGATION USING THROMBIN SOLUTION

Satoru KIMURA, Soh NAKAMURA and Hideo NAKAI

*From the Department of Urology, the Second Tokyo National Hospital*

*(Chief: Dr. S. Kimura)*

To control the bleeding from the bladder caused by radiation cystitis or transurethral surgery, drip-irrigation of bladder by indwelling a three-way Foley catheter using a thrombin solution, as a clotting agent, was done in 10 patients.

Five hundreds ml of solution containing 25,000 units of thrombin was dripped out within 3 hours and repeated 2 times a day for 2 to 7 days.

The results were excellent in 2 cases, good in 6 cases and poor in 2 cases. No remarkable side effects were observed.

**Key words:** Bleeding of bladder, Drip-irrigation, Thrombin

#### は じ め に

膀胱、子宮、結腸などの骨盤腔内臓器の進行癌に放射線療法が行われることは、今日、日常茶飯なことで、子宮癌で特にその傾向が強い。その際の晩期合併症の代表は膀胱や腸管が放射線被爆により、粘膜の teleangiectasia を生じ、そこからのビマン性静脈性出血である。膀胱出血は、一度始まると持続的に増悪軽減を繰返し、時として、膀胱タンポンで尿閉となり、緊急な膀胱洗浄と大量の輸血が必要になることは決してまれなことではない。出血が限局していれば、経尿道的電気凝固 (TUC) 処置で止血できるが、放射線被爆に起因する出血性膀胱炎 (radiation cystitis) は、広範なビマン性静脈出血を伴いがちで TUC を繰り返すうちに軟弱薄脆化している膀胱壁は壊死脱落して、膀胱腔瘻、膀胱直腸瘻を形成し患者は悲惨な状況におかれることになる。この広範な難治性膀胱出血

に対する止血法の一つとして、高濃度の局所用トロンビン溶液の膀胱内灌流による、止血効果を10症例において検討したので以下報告する。

#### 対 象 症 例

症例は、46歳より80歳までの男5例、女5例で、出血の主因は、放射線照射後の出血性膀胱炎7例、膀胱癌に対する経尿道的切除術後出血3例であった (Table 2)。

#### 治 療 法

治療法は、膀胱腔内に 24 F・three-way Foley catheter を留置し、局所用トロンビン 25,000 単位を生食水 500 ml に溶解したボトルをつくり、2～3 時間で滴下し終える速度で膀胱内を灌流させ、同内容を朝、夕1日2回施行した。灌流期間は7日間を限度とした (Fig. 1)。

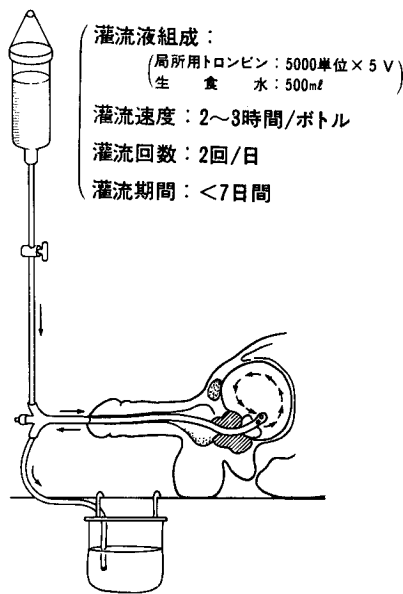


Fig. 1. 治療法

Table 1. 効果判定

1) 著 効	2日間の灌流でHt: 0.1% 以下
2) 有 効	4日間の灌流でHt: 0.1% 以下
3) やや有効	7日間の灌流でHt: 0.25% 以下
4) 無 効	7日間の灌流後血尿の比色変化なし

## 効果判定

血尿の色調を hematocrit (Ht) 値で5段階 (5%, 1%, 0.5%, 0.25%, 0.1%) を設定して、灌流による血尿の改善の程度を比色し Table 1 のごとき判定基準に従って、著効、有効、やや有効、無効の4段階で効果を臨床的に判定した (Fig. 2, Table 1).

## 経過と成績

### 症例1 62歳、女子

初診：1983年6月2日

主訴：肉眼的血尿

既往歴：1979年、子宮癌で子宮卵巣全摘出術と Linac 5,000 rd. の術後放射線治療を受けた。1980年3月頃放射線被爆障害による大腸出血のため人工肛門を造設した。1982年8月頃より、時々、肉眼的血尿を認めるようになったが、数日で消失していたので放置していた。1983年5月25日より持続的に著明な血尿がみられ、6月2日に血塊で排尿困難となり当科に来

診、緊急入院した。

入院時検査所見：全身状態良好で貧血症状なし、末梢血検査成績は白血球：3,600、赤血球：392×10<sup>4</sup>、血色素：11.2 g/dl、ヘマトクリット：34.5%血小板：17.2×10<sup>4</sup>で、出血時間：2'00'', 血餅収縮力試験：50%、プロトロンビントime：10.8秒、フィブリノーゲン量：332 mg/dl、FDP：5 μg/ml であった。他の血液化学、理学的検査所見には著変なく、検尿所見は、蛋白 (+)、赤血球：無数/毎視、白血球：30～40/毎視、細菌：E. coli；2×10<sup>6</sup>で尿路感染症が認められた。膀胱鏡検査所見：三角部を中心に広く tele-angiectasia と随所に静脈出血が認められ検査のための液量の増加に伴い出血は増強した。

内視鏡検査後直ちに、局所用トロンビン溶液による灌流を開始した。2回終了後血尿の色調は半減して淡くなり、4回終了後判定基準による Ht 0.1%の色調にまで軽減した。しかし初めての試みでもあったので、合計10回 (5日間) 灌流を続けた。以後血尿の増悪はみられなかった。灌流期間中、尿路感染に対する化学療法を経口的に併療した。灌流終了後の膀胱鏡検査所見では、放射状毛細血管は温存していたが中心部の出血はほとんど、血餅が形成されて止血しており、膀胱壁の伸展による新たな出血は認められなかった。また止血凝固系の諸検査値に著しい変動はなかった。その後1年6カ月を経た今日まで、再発はない。

### 症例3 72歳、男子

初診：1983年2月4日

主訴：膀胱血液タンポンによる尿閉

既往歴：1980年3月膀胱表在性移行上皮癌 (G<sub>1</sub>>G<sub>2</sub>) で初回 TUR 治療を受けて以来これまでに3回 TUR 治療と MMC, Adriamycin の間歇的腔内注入治療を続けてきたが3カ月前より肉眼的血尿を断続的に認め、膀胱刺激症状も加わったため Adriamycin の注入は2カ月前より中断していたが、急に尿閉となって緊急来院した。

入院時現症・検査所見：顔面蒼白、苦悶状で下腹正中上が手拳大に膨隆して、尿意を強く訴えている。末梢血検査では赤血球：291×10<sup>4</sup>、血色素：8.0 g/dl、ヘマトクリット：25.4%止血凝固系に著変は認められなかった。

緊急処置として、手術室にて吸入麻酔下でエリック・エバキュレーターによる血塊除去を行った後膀胱鏡検査で小指頭大の乳頭腫瘍の8個以上の多発と出血が認められたため経尿道的切除 (TUR) と止血凝固 (TUC) を施行した。輸血による貧血補正を行って2日後、血尿がなお強く続いたため、ベットサイドで

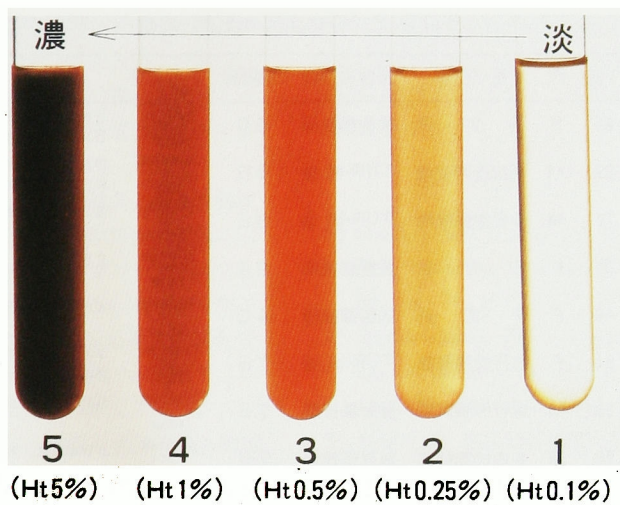


Fig. 2. 血尿比色

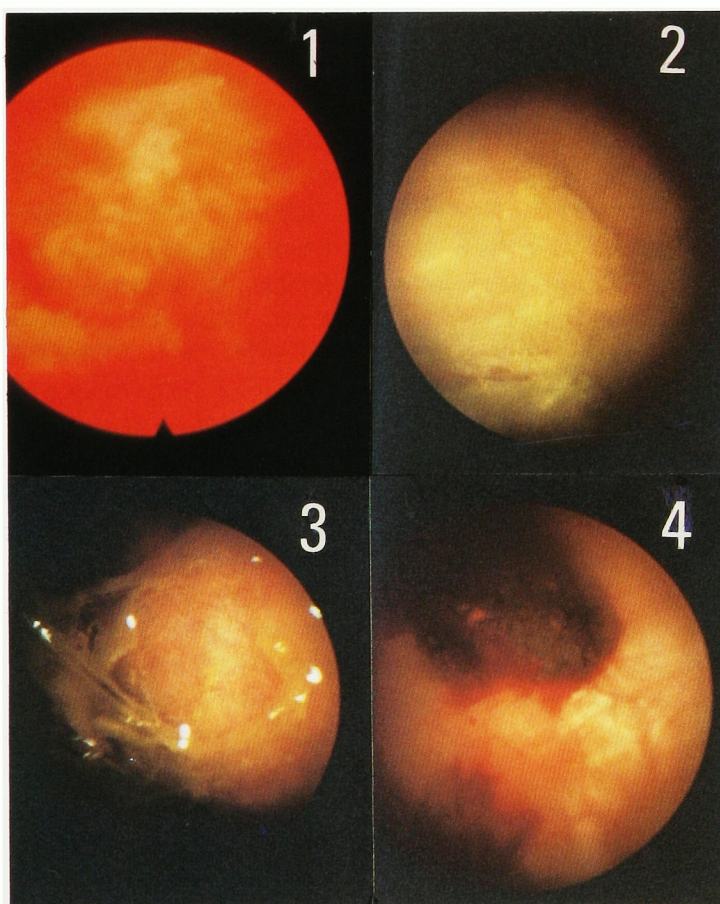


Fig. 3. 症例 1 : 56歳, 女子. 放射線膀胱炎の膀胱鏡所見 ; (1) 灌流前. (2) 50,000 単位灌流後で粘膜は真綿状のフィブリンで被われている. (3) 100,000 単位灌流後, ほぼ止血して, クモの巣状のフィブリンのネットがみられる. (4) フィブリンを洗浄後の止血部.

Table 2. 全10症例の経過と成績

症 例	年 齢	性	原 疾 患	出血の原因	治療期間	使用総量	経 過	効果
1. K.N.	82	F	子 宮 癌	放射線被爆	5日	5000単位 × 50V	2日後止血効果がみられ、 5日後完全止血、再発なし	著効
2. Y.T.	87	M	進行性膀胱癌	TUR-bt 後	7日	5000単位 × 70V	3日後止血傾向が一時みら れたが、5日後再出血	無効
3. T.T.	72	M	多発性膀胱癌	TUR-bt 後	3日	5000単位 × 30V	3日後止血、再出血なし	有効
4. M.K.	58	F	子 宮 癌	放射線被爆	2日	5000単位 × 20V	2日後止血	著効
5. Y.K.	48	F	子 宮 癌	放射線被爆	4日	5000単位 × 40V	4日後止血、6日後退院	有効
6. Y.N.	64	F	進行性膀胱癌	TUR-bt 後	7日	5000単位 × 70V	7日使用するも、止血せず 尿路変更	無効
7. T.H.	80	M	進行性膀胱癌	放射線被爆	7日	5000単位 × 70V	5日後止血、9日後退院	有効
8. J.S.	80	M	多発性膀胱癌	放射線被爆	7日	5000単位 × 70V	3日後止血、8日後退院	有効
9. T.O.	78	F	子 宮 癌	放射線被爆	7日	5000単位 × 70V	4日後止血 8日後退院	有効
10. N.T.	80	M	多発性膀胱癌	放射線被爆	5日	5000単位 × 50V	3日後止血、7日後退院	有効

局所用トロンビン溶液による灌流を開始した。2回(50,000単位)灌流終了時血尿の色調はHt 0.25%に軽快した。6回(150,000単位)灌流終了後血尿はHt 0.1%になったので灌流を中止して留置カテーテルをその翌日抜去したが、以後、肉眼的血尿は認めていない。

全10症例は46歳より80歳までの男女各5例で、膀胱出血の原因は放射線被爆による出血性膀胱炎7例、多発性膀胱癌に対するTUR治療後出血3例である。灌流の期間は2日～7日に及んだが、平均5.4日で使用したトロンビンの平均総量は270,000単位となった。効果の判定は、個々の症例の総投与量とは無関係に、判定基準で定めた血尿の色調(Ht値)へ軽減回復するに要した灌流期間の最短期間をもつて判定したので近接的效果判定となったが、成績は著効2例有効6例無効2例となった。無効の2例はともに、膀胱癌のTUR治療後出血例であった(Table 2)。副作用については、フィブリン・血塊によるカテーテルの閉塞や全身的止血・凝固系への影響、下部尿路感染の誘発などについて特に検討してみたが、あげて論すべきものは認められなかった。

## 考 察

生体における出血が凝固・止血するための機構は複雑であるが、その基本の一つに、フィブリンノーゲンのフィブリン化現象があることに、今日、異論をはさむ余地はないが、このフィブリン化にとってトロンビンは不可欠の存在である。

今回、われわれが使用した局所用トロンビン末は、

ヒト、牛より分離精製したプロトロンビンにCaイオンの存在下で、トロンボプラスチンを作用させて製成したもので、出血部位において血中フィブリンノーゲンに直接作用してフィブリンにかえて凝固・止血を期待するものである。

局所用トロンビンの止血効果について、最初に報告したのは、1939年にSeegers<sup>1)</sup>で、肝や骨髓の出血に使用して、有用性を高く評価したが、泌尿器科領域では、1936年～1946年にHendrickson<sup>2)</sup>がFoley catheterのバルーンの手前に小孔をうがち、この孔からトロンビン溶液が噴出するように改良した。いわゆるFoley-Hendrickson bagcatheterや、トロンビンを浸み込ませた布袋を被せたHagner-bagを用いて恥骨上前立腺摘出術48症例、経尿道的前立腺切除術470症例の術後出血に対する止血効果を検討し、極めて効果的であったと報告したが、本邦では1957年に鮫島<sup>3)</sup>が膀胱の結核、癌、乳頭腫、結石、炎症に起因する出血に対して30cc量の注入、留置、排液の繰返し法で有用性を検討しているが5μ/cc濃度のトロンビン溶液で、出血性膀胱炎に極めて効果的であったと述べている。楠ら(1957)<sup>4)</sup>は5単位/ccトロンビン溶解生食水を用いて、前立腺切除や膀胱部分切除術後に100cc量で膀胱洗浄して出血量の減少を測定したところ、未使用のコントロール群の73.3%に止まると報告している。原田ら(1957)<sup>5)</sup>は恥骨後前立腺切除術後に前立腺床に留置した細管を通して、500単位以内のトロンビン溶解液を注入止血して有効であったと報告した。米川ら(1982)<sup>6)</sup>は経尿道的手術後に留置したFoley catheterを通して、筆者と同じ25,000

単位/500 ml 生食水で灌流して、コントロール群の平均止血日数の約 1/3 に短縮できたと報告しているが、前立腺切除術後の止血にトロンビン溶液を灌流するならば前立腺床に溶液が直接浸入する方法を構ずる工夫が必要ではないであろうか。

筆者は、放射線被爆後の出血性膀胱炎と多発性膀胱癌に対する広範な経尿道的前立腺切除術後の出血に対象を限定して、比較的高濃度のトロンビン溶液による局所灌流を行って止血効果を検討したが10例中8例が有効であった。松島ら（1982）<sup>7)</sup>は放射線性膀胱炎27例の臨床的検討の報告の中で、膀胱出血に対して Lehtonen ら（1979）の方法に準じて4%ホルマリン液を注入しているが、アルコール溶液の注入同様に出血部位以外の組織変性を招くことは避けられず、将来萎縮膀胱や逆流による尿管狭窄の発生も懸念され、いったん起ったら合併症は重篤である。筆者の止血法は再発の可能性はあるが、患者に与える苦痛がなくベツトサイドで容易に繰返して施行できるので静脈性・ビマン性出血の際の first choice の止血法として有用であり、近年、表在性膀胱癌の治療や再発予防の目的で制癌剤の腔内注入が広く慣行されているが一部に薬物の刺激による出血性膀胱炎が報告されており、かかる症例の止血目的に、われわれの治療法は試みてしかるべきではないかと考える。

## 結 語

比較的高濃度のトロンビン溶液を点滴法で膀胱内に

灌流させて、放射線被爆性膀胱炎や多発性膀胱癌に起因する難治性膀胱出血の止血効果を検討した結果、全10症例中8例に有効以上の効果を認めた。副作用は認められなかった。

## 文 献

- 1) Seegers WH and Smith HP: The use of purified thrombin as a hemostatic agent. *Science* **88**: 66~71, 1939
- 2) Hendrickson FC: Topical use of clotting agents in surgery of the prostate gland. *J Urol* **55**: 613~616, 1946
- 3) 鮫島 博: 泌尿器科領域に於ける凝固酵素トロンビンの応用. *泌尿紀要* **3**: 138~142, 1957
- 4) 楠 隆光・生駒文彦: 泌尿器科領域に於けるトロンビンの使用経験, *泌尿紀要* **54**: 275~278, 1959
- 5) 原田 彰・小林勝三: 泌尿器科領域に於けるトロンビンの応用 (第3報). *日泌尿会誌* **81**: 140, 1957
- 6) 米川幸彦・狩場岳夫・佐藤英敏・豊嶋 穆: 経尿道的手術後に於けるトロンビン膀胱内灌流の使用経験. *薬理と治療* **10**: 585~587, 1982
- 7) 松島正治・中山孝一・松本英亜・広瀬薫・三浦一陽・柳下次雄・深沢 潔・村上憲彦・安藤 弘: 放射線性膀胱炎の27例. *泌尿紀要* **28**: 1121~1125, 1982

(1985年5月24日受付)